



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل  
دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه ای در رشته پزشکی

عنوان:

مقایسه دیسپلازی استخوانی ناشی از دفروکسامین در بیماران تالاسمی ماژور با گرافی زانو

و میچ دست در مرکز آموزشی درمانی اردبیل ۱۳۸۶

استاد راهنما:

دکتر حسن اناری

دکتر مهرداد میرزاحیمی

استاد مشاور:

دکتر افشان شرقی

نگارش:

کبری امیرعجم

تقدیم بہ، محترم عزیزم

ہندس محمد صارم

## چکیده:

### مقدمه و هدف:

این مسئله که هموسیدروز ناشی از ترانسفوزیون مزمن و افزایش جذب گوارشی آهن باعث بیماری قلبی و انواع اختلالات اندوکراین در بیماران تالاسمی ماژور می شود به شایع ترین علت مرگ و میر این بیماران یعنی نارسایی احتقانی قلبی می انجامد باعث افزایش مصرف انواع شلاتورها بخصوص دفروکسامین می شود. دیسپلازی استخوانی ناشی از دفروکسامین در مطالعات گوناگون گزارش شده است. جهت تشخیص هرچه زودتر. دیسپلازی استخوانی ناشی از دفروکسامین مطالعات رادیوگرافیک متعددی از جمله گرافی استخوانی انجام می شود. این مطالعه با هدف مقایسه دیسپلازی استخوانی ناشی از دفروکسامین در بیماران تالاسمی ماژور با مقایسه گرافی زانو و مچ دست در مرکز آموزشی درمانی بوعلی اردبیل انجام شد.

### مواد و روش ها:

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی-مقطعی تعداد ۴۷ بیمار تالاسمی ماژور که تحت درمان منظم با تزریق خون و دسفرال بودند تحت انجام گرافی از مچ دست و زانو چپ قرار گرفتند و هم زمان سطح فریتین آنها چک شد. بیماران از نظر وجود دیسپلازی در گرافی به دو گروه دارای دیسپلازی و بدون دیسپلازی تقسیم شدند سپس این دو گروه باهم از نظر سن شروع مصرف دفروکسامین، مدت زمان مصرف دفروکسامین، میانگین دوز مصرفی دفروکسامین و سطح فریتین در زمان انجام گرافی مقایسه شدند.

اطلاعات با نرم افزار آماری spss (نسخه ۱۵) و تستهای

آماري Wil coxon signed ranks، U-Mann-Whitney، تجزیه و تحلیل گردید  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج:

نتایج پژوهش اخیر نشان داد از ۴۷ بیمار تالاسمی ماژور ۳۱ بیمار (۶۶٪) دارای دیسپلازی استخوانی بودند.

گرافی مچ دست با  $p < 0/001$

دارای برتری در تشخیص دیسپلازی نسبت به گرافی زانو می باشد. همچنین بین وجود دیسپلازی و سن شروع دفروکسامین، مدت زمان مصرف دفروکسامین، میانگین دوز مصرفی دفروکسامین و سطح فریتین ارتباط معنی داری یافت نشد.

## بحث و نتیجه گیری:

باتوجه به معنی دار بودن مقایسه دو گرافی، گرافی مچ دست به عنوان گرافی ارجح در تشخیص دیسپلازی مشخص گردید.

همچنین مشخص شد که بین وجود دیسپلازی و سن

شروع دفروکسامین، مدت زمان مصرف

دفروکسامین، میانگین دوز مصرفی دفروکسامین و سطح فریتین ارتباط معنی داری یافت نشد.

کلمات کلیدی: تالاسمی، دیسپلازی، دفروکسامین

## فهرست مطالب

### فصل اول: طرح تحقیق

- ۱-۱- مقدمه..... ۱
- ۲-۱- بیان مسئله و ضرورت انجام تحقیق..... ۲
- ۳-۱- تعریف واژه ها..... ۴
- ۴-۱- اهداف و فرضیات..... ۴
- ۴-۱-۱- هدف کلی..... ۴
- ۴-۱-۲- اهداف اختصاصی..... ۴
- ۴-۱-۳- اهداف کاربردی..... ۵
- ۵-۱- فرضیات..... ۵

### فصل دوم: بررسی متون و مقالات

- ۲-۱- تاریخچه تالاسمی..... ۶
- ۲-۲- تعریف تالاسمی..... ۶
- ۳-۲- ساختمان هموگلوبین..... ۷
- ۴-۲- مبانی ژنتیک زنجیره ها در تالاسمی..... ۷
- ۵-۲- پاتوفیزیولوژی سندرم های تالاسمی..... ۱۰
- ۲-۵-۱- تالاسمی آلفا..... ۱۰
- ۲-۵-۲- تالاسمی بتا..... ۱۱
- ۲-۶- طبقه بندی تالاسمی..... ۱۲
- ۲-۷- بتاتالاسمی ماژور..... ۱۳
- ۲-۷-۱- علائم و نشان های بتاتالاسمی ماژور..... ۱۳
- ۲-۷-۲- تشخیص آزمایشگاهی بتاتالاسمی ماژور..... ۱۴
- ۲-۸- بتاتالاسمی مینور..... ۱۶
- ۲-۸-۱- تظاهرات بالینی بتاتالاسمی مینور..... ۱۶
- ۲-۸-۲- تقسیم بندی بتاتالاسمی مینور..... ۱۷
- ۲-۸-۳- تشخیص آزمایشگاهی بتاتالاسمی مینور..... ۱۸
- ۲-۹- بتاتالاسمی اینترمدیا..... ۲۰

۲۰	۱-۹-۲-تظاهرات بالینی تالاسمی اینترمدیا
۲۰	۲-۹-۲-تشخیص آزمایشگاهی تالاسمی اینترمدیا
۲۳	۱۰-۲-آلفا تالاسمی خاموش
۲۳	۱-۱۰-۲-تظاهرات بالینی آلفا تالاسمی خاموش
۲۳	۲-۱۰-۲-ژنتیک صفت تالاسمی خاموش
۲۴	۳-۱۰-۲-تشخیص آزمایشگاهی آلفا تالاسمی خاموش
۲۵	۱۱-۲-آلفا تالاسمی مینور
۲۵	۱-۱۱-۲-تظاهرات بالینی آلفا تالاسمی مینور
۲۵	۲-۱۱-۲-ژنتیک آلفا تالاسمی مینور
۲۶	۳-۱۱-۲-تشخیص آزمایشگاهی آلفا تالاسمی مینور
۲۷	۱۲-۲-بیماری هموگلوبین H
۲۷	۱-۱۲-۲-تظاهرات بالینی بیماری هموگلوبین H
۲۷	۲-۱۲-۲-ژنتیک بیماری هموگلوبین H
۲۸	۳-۱۲-۲-تشخیص آزمایشگاهی بیماری هموگلوبین H
۲۹	۱۳-۲-هیدروپس فتالیس
۲۹	۱-۱۳-۲-تظاهرات بالینی هیدروپس فتالیس
۳۰	۲-۱۳-۲-ژنتیک هیدروپس فتالیس
۳۱	۳-۱۳-۲-تشخیص آزمایشگاهی هیدروپس فتالیس
۳۲	۱۴-۲-درمان تالاسمی ها
۳۲	۱۵-۲-تزریق خون
۳۲	۱-۱۵-۲-انواع رژیم های تزریق خون
۳۳	۲-۱۵-۲-مناسبتترین فرآورده تزریق خون
۳۴	۳-۱۵-۲-عوارض تزریق خون
۳۵	۱۶-۲-دفروکسامین
۳۵	۱-۱۶-۲-فارماکودینامیک
۳۶	۲-۱۶-۲-فارماکوکینتیک
۳۷	۳-۱۶-۲-فواید استفاده از دفروکسامین
۳۷	۴-۱۶-۲-دیسپلازی استخوان ناشی از دفروکسامین

۳۷.....	۱۷-۲- دفریپرون.....
۳۹.....	۱۸-۲- ICL670.....
۳۹.....	۱۹-۲- اسپلنکتومی.....
۴۰.....	۲۰-۲- پیوند مغز استخوان.....
۴۰.....	۲۱-۲- بررسی چند مقاله.....

### فصل سوم: شیوه اجرای طرح

۴۴.....	۱-۳- نوع پژوهش.....
۴۴.....	۲-۳- جمعیت مورد مطالعه.....
۴۴.....	۳-۳- نمونه برداری و روش نمونه گیری.....
۴۴.....	۴-۳- روش گردآوری اطلاعات.....
۴۴.....	۵-۳- ملاحظات اخلاقی.....
۴۵.....	۶-۳- روش تجزیه و تحلیل داده ها.....

### فصل چهارم: نتایج

۴۶.....	۱-۴- نتایج.....
---------	-----------------

### فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵۹.....	۱-۵- بحث و تفسیر.....
۶۰.....	۲-۵- پیشنهادات.....

۶۱.....	منابع.....
۶۳.....	پیوست.....
۶۶.....	چکیده انگلیسی.....

## فهرست جداول

- جدول ۱-۲- مقایسه سندرم های آلفا تالاسمی ..... ۳۱
- جدول ۱-۴- نتایج گرافی بیماران برحسب وجود یا عدم وجود دیسپلازی ..... ۴۸
- جدول ۲-۴- فراوانی دیسپلازی استخوانی ناشی از دفروکسامین در گرافی مچ دست ..... ۴۹
- جدول ۳-۴- فراوانی دیسپلازی استخوانی ناشی از دفروکسامین در گرافی زانو ..... ۵۰
- جدول ۴-۴- میزان مصرف دفروکسامین و سطح فریتین به تفکیک وجود یا عدم وجود دیسپلازی زانو ..... ۵۲
- جدول ۵-۴- مقایسه مدت زمان مصرف دفروکسامین و ارتباط آن با دیسپلازی ..... ۵۳
- جدول ۶-۴- مقایسه سن شروع دفروکسامین در دو گروه بیماران با دیسپلازی و بدون دیسپلازی ..... ۵۴
- جدول ۷-۴- مقایسه میزان مصرف دفروکسامین در دو گروه بیماران با دیسپلازی و بدون دیسپلازی ..... ۵۵
- جدول ۸-۴- مقایسه مقدار دفروکسامین توتال در دو گروه بیماران با دیسپلازی و بدون دیسپلازی ..... ۵۶
- جدول ۹-۴- مقایسه سطح فریتین در دو گروه بیماران با دیسپلازی و بدون دیسپلازی ..... ۵۷
- جدول ۱۰-۴- میزان فراوانی اختلافات شنوایی در بیماران تالاسمی ماژور ..... ۵۸



## فهرست علائم اختصاری

### Abbreviations

CBC: Complte blood count  
CHF: Congestive Heart Failure  
CHL: Conductive Hair loss  
CXR: Chest X Ray  
FTT: Failure To Trive  
GVHD: Graft Versus Host Diseases  
HBA<sub>1</sub>: Hemoglobin Adult I  
HBA<sub>2</sub>: Hemoglobin Adult II  
HBF: Hemoglobin Fetal  
HBSAg: Hepatit B surface Antigene  
HCV Ab: hepitat C virus Antibody  
HIV: Human Immunodeficiency virus  
IM: Intramusclar  
IV: Intravenous  
LDH: Lactate Dehydrogenaze  
Mgr: Microgram  
MCHC: Mean Cell Haemoglobin Conctratation  
MCH: Mean Cell Haemoglobin  
MCV: Mean Cell Volume  
Mgr: Miligram  
MRI: Magnetic Resistance Imaging  
Ngr: Nanograme  
NRBC: Normoblast Red Blood cell  
PCR: Polymeraze Chain Reaction  
RBC: Red Blood Cell count  
RH: Rhesus  
RDW: Red Distribution Width  
SC: Sub Cutaneous  
SNHL: Sensorineural hearjng loss  
SPSS: Statistical Processor for social science  
ZPC: Zone Of Proliferation calcifecation

## ۱-۱- مقدمه:

تالاسمی یک بیماری ژنتیکی است که از علل آنمی می باشد و به دو نوع آلفا و بتا تقسیم می شود که هر کدام از آنها نیز به زیرگروههایی تقسیم می شود. بتا تالاسمی براساس شدت یافته های بالینی و هماتولوژیک به چهار دسته تقسیم می شود: ماژور که علایم بالینی و هماتولوژیک شدید داشته وابسته به تزریق خون هستند. دوم مینور که بدون علامت بالینی است و با آزمایش های هماتولوژیک شناخته شده و ناقل محسوب می شود و تصویر خونی آن شبیه آنمی فقر آهن می باشد. سوم ایترمدیا که شدت بالینی کمتر از ماژور دارد و وابسته به تزریق خون به صورت منظم نمی باشد و طیف بالینی وسیعی از مینور تا ماژور را در بر می گیرد دسته چهارم *silent carrier* یا *minima* هستند که نه از نظر بالینی و نه از لحاظ هماتولوژیک علامتی ندارند و تشخیص براساس آزمایش های گلوبینی و ژنتیک میسر می باشد (۱) آلفاتالاسمی نیز به چهار نوع ناقل نهفته، صفت تالاسمی، بیماری هموگلوبین H و هیدروپس فتالیس تقسیم بندی می شود. بتاتالاسمی ماژور بیماری است که بسیاری از ارگانهای بدن را درگیر می کند و تابلوی بالینی آن ناشی از آنمی شدید و اریتروپوئز غیرموثر و خونسازی اکسترامدولاری و هموسیدروز ناشی از اضافه بار آهن می باشد که در نتیجه برنامه هیپرترانسفوزیون و جذب آهن از دستگاه گوارش ایجاد می شود (۲) که جهت جلوگیری از اضافه بار آهن از داروهای شلاتور آهن مثل دفروکسامین، دفریرون و ICL670 استفاده می شود. خود دفروکسامین عوارض متعددی دارد که مهمترین آن تاثیر روی استخوانها و صفحه رشد و دیسپلازی استخوانی ناشی از آن می باشد. جهت بررسی عوارض استخوانی ناشی از دفروکسامین و کشف هرچه زودتر تغییرات استخوانی ناشی از دارو توسط گرافی های زانو و مچ دست و مقایسه آنها طرح اخیر در بیمارستان بوعلی در سال ۱۳۸۶ انجام گرفت.

## ۲-۱- بیان مساله:

بتاتالاسمی ماژور- (آنمی کولی) این هموگلوبینوپاتی در اثر جهشهایی است که سنتز زنجیره بتا را تغییر می دهد کاهش گلوبولین B به کاهش تولید تترامرهای هموگلوبین و در نتیجه هیپوکرومی و میکروسیتوز منجر می شود به علت تداوم تولید گلوبولین های دیگر با سرعت طبیعی تجمع نامتعادل زیر واحد a رخ می دهد و با رسوب زنجیرهای آلفا درون RBC منجر به تخریب گلوبول قرمز در مغز استخوان یا در طحال می شود. تجمع نامتعادل زنجیره ها مشخص کننده فنوتیپ بالینی است و برحسب نقص مولکولی متغیر است اما اکثر بیماران در پایان سال اول زندگی به تزریق خون وابسته می شوند و از همین زمان دچار آنمی شدید و هیپاتواسپلنومگالی می شوند (۲)

در وضعیت هموزیگوت تولید نامتعادل زنجیره ها باعث ایجاد اجسام انکلیوزیونی سمی برای RBC می شود که باعث مرگ اریترو بلاست در حال تکامل می شود یا پس از ورود به خون در طحال برداشت می شوند این امر باعث کم خونی همولیتیک شدید می شود. کم خونی حاصله باعث رهاسازی شدید اریتروپویتین و هیپرپلازی جبرانی رده اریتروپوئید می شود. اما پاسخ مغز استخوان به علت خونسازی غیر موثر دچار اختلال می شود و کم خونی ادامه می یابد

تظاهرات بالینی تالاسمی ماژور ناشی از بیماری همولیتیک مزمن، کاهش تولید هموگلوبین طبیعی A و اریتروپوئیز ناقص در مغز استخوان و افزایش جذب آهن می باشد. کم خونی معمولاً شدید است و باعث اختلال رشد و نارسائی قلبی می شود. کم خونی همولیتیک باعث بزرگی کبد، طحال، زخم اندام تحتانی و سنگ صفراوی و نارسائی قلب با برون ده بالا می شود. خون سازی ناقص باعث گسترش حفرات مغز استخوان در تمام استخوان ها شده و باعث استئوپنی تاخیر رشد، شکستگیهای پاتولوژیک، خونسازی خارج از مغز استخوان و افزایش میزان جذب آهن می شود به علت هیپرپلازی استخوان فک فوقانی و برجستگی استخوان پیشانی ظاهر موش خرما پیدا می کنند (۱)

تالاسمی ماژور بتا از جمله هموگلوبینوپاتی های شایع در کشور ما است. درمان بتاتالاسمی ماژور براساس برنامه هیپوترانسفوزیون است که آنمی را اصلاح می کند و مانع از خونسازی غیر موثر بیمار می شود که معمولاً بیماران از پایان سال اول زندگی نیازمند تزریق خون می شوند نوجوانان دچار عوارض تجمع آهن (هموکروماتوز) می شوند. تزریق خون مکرر باعث تجمع آهن در بافت های مختلف و عناصر حیاتی مانند قلب، مغز و کبد می شود. اختلال هموکروماتوز، دیابت شیرین غیرایمنی، سیروز، نارسائی قلبی، برنزه شدن پوست، اختلال اندوکرین متعدد (تیروئید)، گناد (بیضه یا تخمدان) می شود. از آنجا که مقدار آهنی که بیماران از تزریق خون می گیرند قابل تخمین است هر 1 mL از گلوبول قرمز متراکم حاوی تقریباً یک گرم آهن است.